

1624949

(19) SU (11) 1624949 (13) A1

(51) 6 C07C237/30, C07C237/42,
A61K31/165РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**(12) ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ**

к авторскому свидетельству СССР

Статус: прекратил действие (по данным на 27.10.2004)

(14) Дата публикации: 1996.02.27
 (21) Регистрационный номер заявки: 3186818/04
 (22) Дата подачи заявки: 1987.12.15
 (46) Дата публикации формулы изобретения:
 1996.02.27

(56) Аналоги изобретения: Дарьялова С.Л.
 и др. Метронидазол при лучевом
 лечении злокачественных
 новообразований. Мед. радиология,
 1986, N 7, с.6-13.

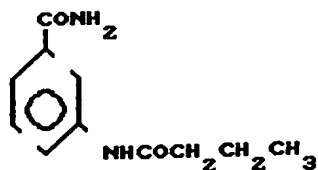
(72) Имя изобретателя: Красильников И
 И.И.; Алферова О.Ф.; Арапов О.В.

**(54) м,N-БУТИРИЛАМИНОБЕНЗАМИД, ОБЛАДАЮЩИЙ
РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Изобретение относится к амидам карбоновых кислот, в частности к м, N-бутириламинобензамиду, который обладает радиосенсибилизирующей активностью. Цель - изыскание более эффективных радиосенсибилизаторов. Получение ведут из м-аминобензамида, масляного ангидрида и пиридина, выход 86%, т. пл. 178 - 180°C, брутто ф-ла $C_{11}H_{12}N_2O_2$. 2 табл.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к органической химии, а именно к новому M,N-бутириламинобензамиду I формулы



который обладает радиосенсибилизирующей активностью и может найти

применение в медицине.

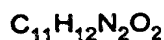
Целью изобретения является изыскание более эффективных радиосенсибилизаторов в ряду амидов карбоновых кислот.

Пример 1. Получение соединения I.

В одnogорлую колбу помещают 1,4 г (0,01 моль) м-аминобензамида, 1,6 г (0,01 моль) масляного ангидрида и 30 мл пиридина. Смесь выдерживают на кипящей водяной бане 2 ч. Затем в вакууме отгоняют пиридин с остатками масляного ангидрида. Сухой остаток перекристаллизовывают из 70%-ного водного спирта, выход 1,72 г (86%), т. пл. 178-180°C.

Найдено, С 64,61; Н 6,20; N 13,59.

1624949



Вычислено, С 64,08; Н 6,79; N 13,59.

УФ-спектр (спирт), $\lambda_{\text{макс}}$: 244 H_μ (≈ 5000), 293 H_μ (≈ 100).

ИК-спектр (KBr): 3300, 3275, 3250, 3160, 2940, 1625, 1580, 1500 cm^{-1} .

П р и м е р 2. Испытание полученного соединения на радиосенсибилизирующую активность и острую токсичность.

Эксперименты выполнены на беспородных белых мышах-самцах массой 18-20 г. Радиосенсибилизирующее действие оценивали по снижению 30-суточной выживаемости и укорочению средней продолжительности жизни погибших животных в сравнении с соответствующими показателями для облученных животных, не получавших препарата. Применяли два варианта общего равномерного гамма-облучения с мощностью дозы 1,7-1,8 Гр/мин:

однократное облучение в дозе 7,0 г;

фракционированное облучение (две дозы по 4,0 Гр каждая с интервалом 3 сут).

В первом варианте опыта препарат применяли через рот за 30 мин до облучения. Во втором варианте эксперимента препарат вводили внутривентриально непосредственно после каждого сеанса облучения.

Острую токсичность препарата (CD_{50}) оценивали в сравнении с токсичностью метронидазола (Polfa) на основании 30-суточной гибели необлученных животных.

Препараты применяли в виде водных суспензий на твине-80 в объеме раствора 0,2-0,4 мл. Животные контрольных групп получали соответствующие количества растворителя.

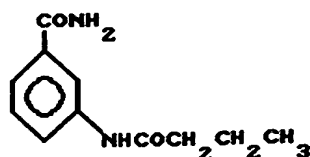
Терапевтическую широту препаратов определяли как отношение CD_{50} к эффективной дозе. Результаты экспериментов представлены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 видно, что м,N-бутириламинобензамид, применяемый парентерально или через рот в дозе 10,0 мг/кг, оказывает выраженное радиосенсибилизирующее действие, снижая выживаемость облученных животных с 32-35 до 7,0-0%. Средняя продолжительность жизни погибших животных под влиянием препарата сокращается на 2-2,7 сут.

Из табл. 2 следует, что изучаемый препарат относится к числу малотоксичных соединений: CD_{50} при пероральном и внутривентриальном способах применения составляет соответственно 2000 и 1200 мг/кг. Хотя по критерию CD_{50} метронидазол менее токсичен, чем изучаемое соединение, но по наиболее существенному показателю терапевтической широты значительно уступает новому веществу (2,5-4,5 для метронидазола и 120-200 для м,N-бутириламинобензамида).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

м,N-Бутириламинобензамид формулы



обладающий радиосенсибилизирующей активностью.

ИЗВЕЩЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИИ ПРАВОВОГО СТАТУСА

Код изменения правового статуса	РА4А - Прекращение действия авторского свидетельства СССР на территории РФ и выдача патента РФ на оставшийся срок (32/97)
Номер бюллетеня	16/1997
Дата публикации бюллетеня	1997.06.10
(73) Имя патентообладателя	НИИ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ
Код изменения правового статуса	МН4А - Досрочное прекращение действия патента РФ на основе заявления, поданного патентообладателем в Патентное ведомство
Номер бюллетеня	15/1998
Дата публикации бюллетеня	1998.05.27
Дата прекращения действия патента	1998.03.20

РИСУНКИ

Рисунок 1, Рисунок 2

Таблица 1

Радиосенсибилизирующее действие м,N-бутириламинобензамида в опытах на мышах

Доза облучения, Гр	Доза препарата, мг/кг	Способ введения препарата	Количество облученных животных	Выживаемость, %	СПЖ*, сут	Р к контролю
7,0	10,0	Через рот	40	7,5	8,9	
	Контроль	-	40	32	11,6	<0,05

Доза облучения, Гр	Доза препарата, мг/кг	Способ введения препарата	Количество облученных животных	Выживаемость, %	СПЖ*, сут	Р к контролю

*Средняя продолжительность жизни погибших животных.

Т а б л и ц а 2

Острая токсичность и терапевтическая широта М,N-бутириламинобензамида и метронидазола в опытах на мышах при различных способах введения препаратов

Показатель	м, N-Бутириламинобензамид		Метронидазол	
	Через рот	Внутрибрюшинно	Через рот	Внутрибрюшинно
СД ₅₀ , мг/кг	2000	1200	4500	2500
Эффективная доза, мг/кг	10	10	1000	1000
Терапевтическая широта	200	120	4,5	2,5

DialogWeb™

2/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010914117 **Image available**

WPI Acc No: 1996-411068/ 199641

XRAM Acc No: C96-129492

New m-N-butyryl-amino-benzamide - has radio-sensitising activity and low toxicity

Patent Assignee: KRASILNIKOV I I (KRAS-I)

Inventor: ALFEROVA O F; ARAPOV O V; KRASILNIKOV I I

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1624949	A1	19960227	SU 3186818	A	19871215	199641 B

Priority Applications (No Type Date): SU 3186818 A 19871215

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 1624949	A1	3	C07C-237/30	

SU 1624949 A1 3 C07C-237/30

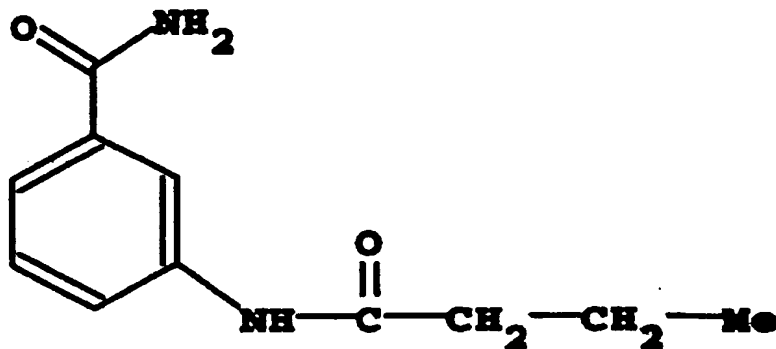
Abstract (Basic): SU 1624949 A

m-N-butyrylamino-benzamide of formula (I) is new:

(I) may be prepd. by reaction of m-aminobenzylamine with butyric anhydride and pyridine.

USE - (I) has radio-sensitizing activity.

ADVANTAGE - (I) is more toxic than metronidazole as measured by the LD50, but has a much higher TI than metronidazole.



Title Terms: NEW; N; BUTYRYL; AMINO; BENZAMIDE; RADIO; SENSITIVE; ACTIVE; LOW; TOXIC

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07C-237/30

International Patent Class (Additional): A61K-031/165; C07C-237/42

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-D03

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G012 G100 J0 J012 J3 J331 J341 M210 M213 M231 M262 M281 M320 M414
M510 M520 M531 M540 M710 M903 M904 9641-24401-N

Generic Compound Numbers: 9641-24401-N

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

©1997-2004 Dialog, a Thomson business - Version 2.5